

HYDROGEL INTERVERTEBRAL DISC NUCLEUS**Publication number:** JP5508795T**Publication date:** 1993-12-09**Inventor:****Applicant:****Classification:**

- International: A61F2/28; A61F2/44; A61L27/00; A61L27/16;
A61L27/52; A61F2/00; A61F2/30; A61F2/28; A61F2/44;
A61L27/00; A61F2/00; A61F2/30; (IPC1-7): A61F2/28;
A61L27/00

- European: A61F2/44B; A61F2/44D; A61L27/16; A61L27/52

Application number: JP19910506148T 19911121

Priority number(s): WO1991US08560 19911121; US19900633711
19901221; US19910756957 19910909

Also published as:

WO9210982 (A1)
EP0563332 (A1)
US5192326 (A1)
IE914456 (A1)
EP0563332 (A0)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP5508795T

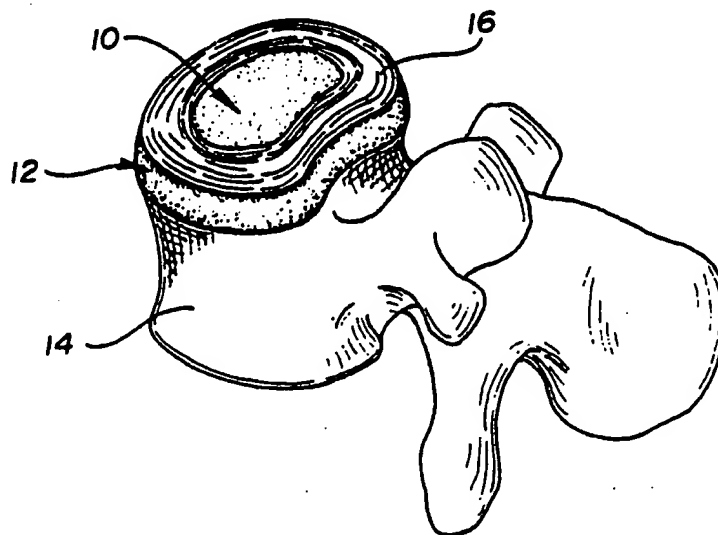
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61F 2/44	A1	(11) International Publication Number: WO 92/10982 (43) International Publication Date: 9 July 1992 (09.07.92)
(21) International Application Number: PCT/US91/08560 (22) International Filing Date: 21 November 1991 (21.11.91) (30) Priority data: 633,711 21 December 1990 (21.12.90) US 756,957 9 September 1991 (09.09.91) US (71) Applicant: PFIZER HOSPITAL PRODUCTS GROUP, INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755 (US). (72) Inventors: BAO, Qi-Bin ; 30 Washington Court, Livingston, NJ 07039 (US). HIGHAM, Paul, A. ; 27 Bearfort Terrace, Ringwood, NJ 07456 (US).		(74) Agents: RICHARDSON, Peter, C. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), CA, CH (European patent), DE (Utility model), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FR (European patent), GB (European patent), GR (European patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>

(54) Title: HYDROGEL INTERVERTEBRAL DISC NUCLEUS



(57) Abstract

A prosthetic nucleus for a vertebral disc is made of a hydrogel material. The hydrogel prosthetic nucleus has a shape generally conforming to the natural nucleus pulposus. The hydrogel has a water content of at least 30 % and has a compressive strength of 4MNm⁻² or greater. When the hydrogel material is dehydrated, it has a dimension of less than half of that of the hydrated hydrogel nucleus. The prosthetic nucleus may be formed of two or more pieces of hydrogel material which pieces, when combined, have a shape generally conforming to the natural nucleus. The prosthetic nucleus for implantation in the disc space after removal of a damaged or degenerated nucleus may also be formed from a multiplicity of hydrogel beads having a water content of at least 30 %. The beads are covered by a semi-permeable membrane. The membrane has porosity less than the size of the beads to thereby retain the beads therein but permit fluids to flow in and out of the prosthetic nucleus.

D1

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-508795

⑬ 公表 平成5年(1993)12月9日

⑭ Int. Cl.¹

識別記号

庁内整理番号

審査請求有

部門(区分) 1(2)

A 61 F 2/28
A 61 L 27/00

F 9361-4C
7187-4C

予備審査請求有

(全 11 頁)

⑯ 発明の名称 ヒドロゲル製椎間板髄核

⑰ 特 願 平4-506148

⑱ 翻訳文提出日 平5(1993)6月21日

⑲ 出 願 平3(1991)11月21日

⑳ 国際出願 PCT/US91/08560

㉑ 国際公開番号 WO92/10982

㉒ 国際公開日 平4(1992)7月9日

優先権主張 ㉓ 1990年12月21日 ㉔ 米国(US) ㉕ 633,711

⑳ 発 明 者 パオ, キービン

アメリカ合衆国ニュージャージー州07039, リビングストン, ワシントン・コート 30

㉑ 出 願 人 ハウメディカ・インコーポレーテッド

アメリカ合衆国ニューヨーク州10017-5755, ニューヨーク, イースト・フォーティセカンド・ストリート 235

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE, DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 変性または損傷を受けた椎間板髄核を抽出したのちの椎間板空間内に移植するための含水率少なくとも30%を有する多数のヒドロゲルビーズ; およびこれらのヒドロゲルビーズを囲む柔軟な半透過性カバーを含む補てつ髄核。
2. 水和されたヒドロゲルビーズがそれぞれ含水率75-99%を有する、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。
3. 脱水された際にヒドロゲルビーズそれぞれが、水和されたヒドロゲルビーズの2-70%の容量を有する、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。
4. 水和されたヒドロゲルビーズがそれぞれ該の多孔度より少なくとも3倍大きな粒度を有する、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。
5. ヒドロゲルビーズが架橋多量類からなる、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。
6. ヒドロゲルビーズが、水、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールおよびそれらの組み合わせよりなる群から選ばれる溶剤と混合した5-25%のPVA粉末から調製された、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。
7. ヒドロゲルビーズがポリビニルアルコールの溶液を-10℃以下の温度で結晶化させることにより製造された、請求の範囲第6項に記載の補てつ髄核。
8. ヒドロゲルビーズがN-ビニルモノマー(たとえばN-ビニル-2-ピロリドン)、ヒドロキシアリルメタクリレート(たとえば2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、アリルメタクリレート(たとえばメチルメタクリレート)、エチレン性不飽和酸またはその塩(たとえばメタクリル酸)、エチレン性不飽和塩基またはその塩(たとえばN, N-ジエチル-アミノエチルメタクリレート)、およびそれらと少なくとも2個のエチレン橋を含む架橋用モノマー(たとえばエチレングリコールジメタクリレート)との組み合わせよりなる群から選ばれるモノマーの重合により製造された、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

9. ヒドロゲルビーズがポリアクリロニトリルヒドロゲルからなる、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

10. ヒドロゲルビーズが高度収材、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびポリ(アクリル酸)塩である、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

11. 柔軟な半透過性ポリエステル、ポリオレフィンおよびポリ(エチレンテレフタレート)、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスルホンまたはナイロンよりなる群から選ばれる材料からなる、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

12. 組織造物が形成されたものである、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

13. 該が2層を有し、一方の層が機械的強度を付与し、他方の層が該に必要な多孔度を付与する、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

14. 該が、微孔質アクリル系ポリマーフィルムの層で被覆された機械的強度のための不織ナイロンの層からなる、請求の範囲第13項に記載の補てつ髄核。

15. 該が、微孔質ウレタン/フルオロポリマーフィルムの層で被覆された機械的強度のための不織ポリエステルの層からなる、請求の範囲第13項に記載の補てつ髄核。

16. 該が、微孔質アクリル系ポリマーフィルムおよび溶剤の層で被覆された機械的強度のための不織ナイロンの層からなる、請求の範囲第13項に記載の補てつ髄核。

17. 該が、微孔質ポリスルホンフィルムの層で被覆された機械的強度のための不織ポリエステルの層からなる、請求の範囲第13項に記載の補てつ髄核。

18. 該が多層を有し、微孔質層が2層の強固なバックアップ層に挟まれた、請求の範囲第1項に記載の補てつ髄核。

19. 微孔質層がセルロース、セルロースエステル、またはセルロースエステル、剛性セルロースの混合物、およびそれらの組み合わせよりなる群から選ばれる部材からなる限外透過膜である、請求の範囲第18項に記載の補てつ髄核。

20. 半透過の多孔度が水和されたヒドロゲルビーズの最小粒度より少なくと

も3倍小さい。請求の範囲第1項に記載の補てつ部材。

21. 半透膜の多孔度が7 μ m未満である。請求の範囲第1項に記載の補てつ部材。

22. 半透膜の多孔度が分子量カットオフ15,000ダルトンを有する。請求の範囲第1項に記載の補てつ部材。

23. 膜の表面が処理されている。請求の範囲第1項に記載の補てつ部材。

24. 膜がヒアルロン酸(HA)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールまたはポリウレタン、およびそれらの組み合わせよりなる群から選ばれた部材で被覆されている。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

25. 膜がグラフト重合、プラズマ重合、化学蒸着、写真平版法、およびそれらの組み合わせよりなる群から選ばれた方法で被覆されている。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

26. 変性または損傷を受けた椎間板部材を抽出したのちの椎間板空間内に移植するための

椎間板内で水和された膜に含水率少なくとも30%を有するヒドロゲル材料；および

該ヒドロゲルを固めており、膨張した際に膜して天然の髄核に一致する寸法および形状を有する半透膜を含む補てつ部材。

27. 変性または損傷を受けた椎間板部材を抽出したのちの椎間板空間内に移植するための

十分に水和された膜に膜して天然の髄核に一致する寸法および形状を有し、かつ含水率少なくとも30%および圧縮強度4MNm⁻²以上を有する生物適合性ヒドロゲル材料を含む補てつ部材。

28. 水和されたヒドロゲル材料が含水率70-90%を有する。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

29. ヒドロゲルが脱水された際に、水和されたヒドロゲル部材の10-70

%の容量を有する。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

30. 膜して天然の髄核に一致する組み合わせ形状を有する少なくとも2片のヒドロゲル材料から形成される。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

31. ヒドロゲルが、水、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールおよびそれらの組み合わせよりなる群から選ばれた溶剤と混合した10-25%のPV A粉末から調製された。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

32. ヒドロゲルがポリビニルアルコールの溶液を-10℃以下の温度で結晶化することにより製造された。請求の範囲第3項に記載の補てつ部材。

33. ヒドロゲルがN-ビニルモノマー（たとえばN-ビニル-2-ピロリドン）、ヒドロキシアルキルメタクリレート（たとえば2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、アルキルメタクリレート（たとえば2-メチルメタクリレート）、エチレン性不飽和酸またはその塩（たとえばメタクリル酸）、エチレン性不飽和塩基またはその塩（たとえばN,N-ジエチル-アミノエチルメタクリレート）、およびそれらと少なくとも2個のエチレン単位を含む鎖端用モノマー（たとえばエチレングリコールジメタクリレート）との組み合わせよりなる群から選ばれたモノマーの重合により製造された。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

34. ヒドロゲルがポリアクリロニトリルとヒドロゲルからなる。請求の範囲第2項に記載の補てつ部材。

35. ヒドロゲルがポリマーをエチレングリコールで架橋することにより得られる形状記憶性を有する。請求の範囲第3項に記載の補てつ部材。

36. 十分に水和された膜の含水率少なくとも30%、および圧縮強度4MNm⁻²以上を有する密着した生物適合性ヒドロゲル材料の層を調製し；そして該ヒドロゲル層を膜して天然のヒドロゲル部材に一致する形状に付形する

工程を含む、補てつ部材の製法。

明細書

ヒドロゲル製椎間板部材

発明の背景

発明の分野

本発明は、補てつ（間）椎間板部材（intervertebral disc nucleus）に関するものである。より詳細には、本発明はヒドロゲル材料で作成された人工椎間板部材に関するものである。ヒドロゲル材料はバルク状またはビーズ状のいずれであってもよい。

椎間板は解剖学的および機能的に複雑な関節である。それは3部分構造からなる：髄核（nucleus pulposus）、環状輪（annulus fibrosus）および椎骨端板（vertebral end-plate）。これらの部分構造内における生物医学的組成および解剖学的配列が椎間板の生物力学的機能に關係する。

髄核は椎間板の全断面積の25-40%を占める。それは、主としてプロテオグリカンを含み、少量のコラーゲンを含む、ムコイド物質から主に構成される。プロテオグリカンは負に帯電したケラチン硫酸およびコンドロイチン硫酸がそれに付着した蛋白質コアからなる。髄核はこれらの成分のため、水を結合する能力を備え、通常は70-90重量%の水を含有する“ルース（loose）”または“非晶質”ヒドロゲルである。髄核が椎間板の生物力学的機能に重要な役割を果たすが、椎間板の機械的特性は十分には知られていない。それは大部分が髄核のルースとヒドロゲル性のためである。

髄核は線維輪および椎骨端板により囲まれ、かつ負に帯電したスルファート基がポリマーマトリックスに結合しているためこれらの基が固定化されているので、このためマトリックスは周囲より高いイオン濃度を有する。より高いこの濃度によって、より高い0.1-0.3MPaの浸透圧が生じる。その結果、タイヤ中の空気圧が車の重量を支えるのとほとんど同じ様式で、プロテオグリカンの高い固定電荷密度は付与された負荷を支える浸透圧をマトリックスに生じさせ

る。

内部からコラーゲン線状構造の引張り力によって生じ、外部から筋肉および筋膜の強力により付与される負荷によって生じる抵抗能力とバランスがとれるまで髄核に流体を吸収する能力を付与するのは、この髄核マトリックスの浸透圧（ P_a ）および膨張性である。髄核の膨張圧（ P_a ）はプロテオグリカンの濃度に依存する。すなわちプロテオグリカンの濃度が高いほど、髄核の膨張圧は高く、逆も成り立つ。この外圧は体位に応じて変化する。人体が仰臥状態である場合に第3腰椎椎間板に対する圧迫負荷は300ニュートン（N）であり、直立姿勢をとるとこれが700Nに増大し、前方に20°曲がっただけで1200Nに増大する。外圧（ P_a ）が増大すると、これによりそれまでのバランス（ $P_a = P_a$ ）がくずれ、新しいバランスに達するために、膨張圧（ P_a ）は増大しなければならない。この増大は髄核内のプロテオグリカン濃度を高めることにより達成され、これは髄核内の流体を減少させることにより達成される。これが、椎間板が日中にクリープ（creep）の結果としてそれらの高さの約10%を失う理由である。外部からの負荷が解除されると（ $P_a > P_a$ ）、髄核は新しい平衡に達するためにその周囲から流体を吸収するのである。椎間板の圧迫特性に主として関与するのは髄核のこの特性である。

線維輪は椎間板の外側境界を形成する。それは、同様に水およびプロテオグリカン（その含量は髄核におけるより線維輪における方が低い）からなる非晶質素材に埋め込まれた、高度に組織化されたコラーゲン線維から構成される。線維輪のコラーゲン線維は、より厚い前壁およびより薄い後壁を備えた同心の層層バンド（8-12層の厚さ）状に配列している。各ラメラにおいて線維は平行であり、上方および下方の椎体に椎間板の水平面からほぼ30°の角度をなして同方向に付着している。脊椎が互いに相対的にいずれかの方向に回転するのに伴って、角度をなした線維の半分が緊張するので、このデザインは特にねじれに抵抗する。

線維輪に沿った線維の組成は均一ではない。内側線維輪から外側線維輪へコラーゲンの割合が定量的に増加する。この組成の差は、構造の強度を維持しながら

髄椎輪の内面および外側面が著しく異なる組織へ侵入する必要性を反映するものであろう。内側ラメラのみが椎骨端板に附随し、髄核を収容する器を形成する。髄椎輪のコラーゲン網状構造物は、髄核ゲルが周囲の組織から水を吸収して膨潤する傾向を拘束する。従って髄椎輪中のコラーゲン組織は常に緊張し、髄核ゲルは常に圧迫されている。

2枚の椎骨端板はガラス軟骨からなり、これは透明な“ガラス質”組織であり、椎間板を隣接椎体から分離する。この層は硬質の骨質椎体と軟質の椎間板との間の移行帯域として作用する。椎間板は血管であるので、椎間板が代謝のために必要とする栄養の大部分は椎骨端板領域を通じた拡散によって椎間板へ輸送される。

椎間関節は弾性および粘性双方の挙動を示す。従って椎間板に負荷をかけた際には、直ちに椎間板の“ゆがみ”または“変形”が生じ、これはしばしば“瞬間変形”と呼ばれる。圧迫に際して椎間板から水が失われる主経路は軟骨端板を通じたものであることが報告されている。端板の透過率は $(0.20-0.85) \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ N}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の範囲であるので、負荷の下で椎間板の初期容量は負荷がかけられている間は一定であると推定するのが妥当である。椎間板の天然の髄核は容易に変形しうるルースヒドロゲルの形態であるので、椎間板の変形の程度は髄椎輪の伸展性に大抵に依存する。髄核の静水圧挙動が椎間板の正常な静的および動的な負荷分担能力 (load-sharing capability) において重要な役割を果たし、髄椎輪の伸長した髄核の回復力が髄核膨張圧の作用のバランスをとると一般に考えられている。髄椎輪による拘束がなければ、髄核の環状膨張 (bulging) はかなり高まる。負荷が一定の水準に維持されると、関節の高さは時間の関数として徐々に変化し、これは一般に“クリープ”と呼ばれる。最終的にクリープは安定し、関節は“平衡”状態になったと言われる。負荷が除かれると、関節は徐々に負荷前のその元の高さに“回復”する(クリープおよび弛緩速度は与えられた負荷の量、端板の透過度、および髄核とドロゲルの水結合能に依存する)。クリープおよび弛緩はポンピングにより椎間板に流体を導入および排出する本質的過程である。

の場合および椎間板変性の場合、髄核がヘルニアを形成し (herniate)、および/または椎管もしくは椎間孔内へ突出し、この場合これはヘルニアまたは“滑出 (slipped)”椎間板として知られている。この椎間板が、椎管から部分的に閉塞した椎間孔を通して出る脊髄神経を圧迫し、それが分布する領域の痛みまたは麻痺を引き起こすと思われる。椎間板ヘルニアの発生頻度が最も高い部位は下部腰椎領域である。この領域の椎間板ヘルニア形成はしばしば、坐骨神経を圧迫することにより下肢を巻き添えにする。

椎間板の損傷または変性により起こる低位背痛を治療するために現在用いられている治療法は基本的に3種類ある：保存療法、椎弓切除術および融合術。これらの治療法にはそれぞれその利点および限界がある。低位背痛を伴う大部分の患者、特に低位背痛の初回エピソードを伴う患者は、保存療法で快方に向かうであろう。しかし保存療法が低位背痛の問題を解決するための最も有効かつ経済的方法であるというは必ずしも真実ではない。

椎弓切除術は通常、脊髄神経を圧迫することにより、または化学的刺激により低位背痛を引き起こしているヘルニア椎間板物質 (通常は髄核) を摘出することによる臨床症状の軽減に優れた短期的結果を考へる。明らかに椎弓切除術は生物力学的観点からは望ましくない。健康な椎間板においては髄核が大部分の負荷を受け、変性した椎間板においてはこの負荷が髄椎輪リング上へより多く分散しており、このため前記のように裂層および離層が起こる。椎弓切除術に際して髄核を摘出すると、実際に圧迫負荷がさらに髄椎輪リング上へ分散し、これが椎間板間隙を狭めるであろう。長期間にわたる椎間板高さの略小は隣接するファセット (facet) 関節における不可逆的な骨関節炎の変化を引き起こすと予想されると報告されている。これが、椎弓切除術が長期的成果に乏しく、ヘルニア再発率が高い理由である。

融合術は一般に症状の排除および関節の安定化において実際に効果がある。しかし融合したセグメントの運動は制限されるので、これによって隣接椎間板の運動範囲が広がり、恐らくそれらの変性過程が促進されるであろう。

これらの欠点のため、損傷を受けた、または変性した椎間板を代替しうだけ

椎間板の変性は最終的な疼痛および背痛の共通の原因であると考えられている。

椎間板は老化するに伴って変性する。起こる変化は、多くの点で髄核の組成が内因性髄核のものに近づくと思われるものである。椎間板の変性は少なくとも一部は髄核の組成変化の結果である。髄核からのプロテオグリカンの分子量および含量の双方が、特に変性した椎間板において年齢と共に低下し、髄核中のケラチン硫酸-対-コンドロイチン硫酸の比率が上昇することが認められた。このケラチン硫酸-対-コンドロイチン硫酸の比率の上昇およびプロテオグリカン含量の低下により、髄核の固定電荷密度が 0.28 meq/m^2 から $0.18-0.20 \text{ meq/m}^2$ に低下する。これらの変化により髄核はその水結合能およびその膨潤圧を失う。その結果、髄核は水和の程度が低下し、その含水率が青年期前における85%以上から中年期における約70-75%に低下する。脱出髄核のグリコサミノグリカン含量は匹敵する年齢の正常な椎間板のものより低く、コラーゲン含量はより高いことが認められた。椎間板L-4-L-5およびL-5-S-1が通常最も変性する椎間板である。

髄核は全椎間板面積の約1/3を有するにすぎないが、それは正常な椎間板における負荷の約70%を受けることが知られている。中程度に変性した椎間板の髄核における負荷は匹敵する正常な椎間板の場合より30%低いことが認められた。しかし髄椎輪に対する垂直負荷は変性した椎間板においては100%増大する。この負荷の変化は、主として以上に述べた椎間板の構造変化により起こる。変性した椎間板の髄椎輪に対する過剰負荷は、椎間板間隙を狭め、かつ脊髄セグメントを過度に運動させる。柔軟さはコラーゲン組織の過度の運動を生じ、このため繊維の結合が損なわれ、髄椎輪リングの良好に組織化された繊維の崩壊を引き起こす。膨潤した髄椎輪は髄椎輪に対する応力によってさらに弱体化し、著しい場合にはこの応力によって繊維輪が破裂する可能性がある。この全過程はフラットタイでの運転に極めて類似し、その場合は最終的に強化層が崩壊するであろう。繊維輪の厚さは均一ではなく、後部の方が前部より薄いので、前部および側部は通常は後部領域において最初に起こる。

椎間板は外傷または疾病過程により変位または損傷を生じる可能性もある。こ

でなく、代替した椎間板の生理的および生物力学的機能をも模倣しうる補てつ関節デバイスを開発することが望ましい。このようなデバイスは椎間板の機能を回復し、周囲の組織がそれ以上変性するのを防止するであろう。

先行技術の説明

各種の人工椎間板が周知である。米国特許第3,867,728号明細書(スタブスタッドら、1975年2月25日交付)は、椎間板全体を代替するデバイスに関するものである。このデバイスは弾性ポリマーの垂直、水平または軸方向シートを積層することにより作成される。米国特許第3,875,595号明細書(フローニンガら、1975年4月8日交付)は、髄核のコラプシブルプラスチック製の(器) 挿入物に関するものである。他の米国特許明細書は金属製のばねおよびカップを用いた補てつ物に関するものである(バチル、米国特許第4,309,777号明細書)。表面側の一部に多孔質領域を有する硬質の中実ボディからなる脊椎移植片がケナナの米国特許第4,714,469号明細書に示されている。椎間板の代替となる一對の硬質プラグである椎間板補てつ物がクンツの米国特許第4,349,921号明細書に示されている。レイら、米国特許第4,772,287および4,904,260号明細書では、治療薬を含むか、または含まない一對の円錐形補てつ椎間板カプセルを用いている。米国特許第4,904,260号明細書はデバイスを設置するために半透膜を用いることに關するものである。フランス特許公開公報第2,639,823号は、ポリウレタンビーズを充填した不透水性ポリエチレン封閉容器に関するものである。米国特許第4,911,718号明細書は3種の異なる部品、すなわち異なる材料の髄核、髄椎輪および端板からなる弾性椎間板スペーサーに関するものである。現在のところ、これらの概念のいずれも脊椎療法市場において製品となっていない。

これらの概念を實現するのが困難である主な理由は、フローニング、クンツおよびレイの概念以外はこれらの補てつ物が天然の椎間板全体の置換を必要とし、これが多数の外科的困難さを伴うことである。第2に、椎間板は解剖学的および機能的に複雑な関節であり、それが3部分構造から構成され、それらがそれぞれ

自身の特殊な構造特性を備えている。このように複雑な補てつ物を、天然の椎間板の機能を模倣する許容しうる材料から設計および加工することは、極めて困難である。補てつ物が排斥されるのを防止する方法を見出す際にも問題がある。第3に、椎板の位置を意図するのみの補てつ物ですら、主な難害は、特性が天然の椎板に類似し、かつ天然の椎板の機能を回復しうる材料を見出すことである。シリコンエラストマーも熱可塑性ポリマーも、天然の椎板とそれらの固有の特性の著しい相異のため、補てつ椎板としては理想的でない。

この問題は、弾性ゴムプラグを用いるクランプ、ならびに液体または粘性もしくはチキソトロピックゲルを充填したの（圖）を用いるフローニングおよびレイによっては解決されない。後者の場合同方とも、のうに充填するために液体を用いており、従ってこの漏れは液体の漏出を防ぐために完全に密封されていなければならない。明らかにこれらの先行技術のデバイスは、椎間板が必要とする栄養素を供給する体液拡散を可能にするために循環負荷に際して液体の拡散進入および排出が可能である椎板の機能を完全に回復しないであろう。

本発明は合成ヒドロゲルで作成された新規な補てつ椎間板椎板に関するものである。ヒドロゲルは生物医学的用途において種々の組織で、たとえばコンタクトレンズに用いられている。ヒドロゲルの利点には、それらが他の疎水性エラストマーおよび金属より生体適合性である点が含まれる。この生体適合性は、それらが軟質であり、周囲組織と同様に水和され、周囲組織に対する摩擦が比較的低いという点で、ヒドロゲルの特殊な特性に大部分は起因する。ヒドロゲルの生体適合性のため、補てつ椎板が体内でより容易に耐容される。

他の利点には、ある種のヒドロゲルは良好な機械的強度を備えており、このためそれらが椎間板に対する負荷に耐え、椎体間の正常な間隔を回復しうることである。本発明の補てつ椎板は高い機械的強度を備え、体液に耐容し、欠陥のある椎間板の治癒を助成しうる。

本発明の他の利点には、多くのヒドロゲルが卓越した粘弾性および形状記憶性を有することである。他の弾性ポリマーと異なり、ヒドロゲルは大量の水を含有し、これが可塑剤として作用する。ヒドロゲル中の水の一部は遊離水として得られ、

それはヒドロゲルが脱水される場合、または機械的圧力下に置かれた場合、ヒドロゲルから離脱する自由度をより多く備えている。ヒドロゲルのこの特性のため、それらは圧迫下で天然の椎板と同じ様式でそれらをクランプさせ、かつ有意の分解なしに、またそれらの弾性を失うことなく、長期間の循環負荷に耐えることができる。これは、ヒドロゲル中の水がヒドロゲルの膨張構造をより弾長性の少ない状態となすクッションのように移動するからである。

さらにヒドロゲルは水および水溶性物質、たとえば栄養素、代謝産物などに対して透過性である。循環負荷の下での体液拡散が椎間板への主要な栄養源であることは知られており、この栄養源拡散の経路が遮断されるとこれにより椎間板がさらに劣化するであろう。

本発明の椎間板に用いられるヒドロゲルは多くのヒドロゲルと同様に、ヒドロゲルの特性を変化させることなく脱水し、次いで再び水和することができる。ヒドロゲルは脱水されるとその容量が低下し、このため補てつ椎板を脱水または非水和状態で移植することが可能となる。移植された補てつ椎板は、次いで体内で徐々に膨張するであろう。この特色のため、このデバイスを開放手術に關して、または恐らく経皮的にすら、後側面から移植することが可能となり、これにより伝統的に採用されている脊椎内手術の複雑さおよび危険性が減少する。神経、硬膜のう（dural sac）、動脈その他の器官を穿孔する危険性が減少する。椎間板上の切開面も最小することができ、これにより椎間板の治癒が助成され、椎間板のヘルニア形成再発が防止される。ヒドロゲルはそれらの薬物放出を制御しうるため、ドラッグデリバリーにも用いられている。種々の療法薬、たとえば種々の成長因子、長期作用形鎮痛薬および抗炎症薬を補てつ椎板に付着させ、移植ののち制御可能な速度で放出させることができる。

さらに最高99%の含水率を有するとヒドロゲルを用いて寸法一様性が維持される。この寸法一様性により、適切に設計されていれば負荷が椎間板リングの比較的広い面積へ分散され、補てつ椎板の膨張およびヘルニア形成が防止される。

発明の要旨

本発明の目的は、天然の椎板と極めて類似する様式で機能する補てつ椎間板

を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、それに付与される外部負荷とその静水圧のバランスをとることができるヒドロゲル材料からなる補てつ椎間板椎板を提供することである。

これら、および他の本発明の目的は、ヒドロゲル材料からなる補てつ椎間板椎板を含めた本発明の好ましい形態に示される。ヒドロゲル材料は、軟質半透明中に封入されたビーズ状もしくは粒状、またはバルク状（1または2以上の大型片）または架橋ゲル状のいずれであってもよい。膨張した状態のヒドロゲル製補てつ椎板は、假して正規の椎間板切除処置に際して抽出された天然の椎板に一致する形状および寸法を有し、その平衡含水率にまで水和された場合に少なくとも30%、好ましくは70-99%の含水率を有し、バルク状である場合に少なくとも4メガニュートン/㎡（MNm⁻²）またはそれ以上の圧縮強度を有する。好ましいバルク椎板は完全に水和された状態で70-85%の含水率を有しうるが、それは最高90%の含水率を有する可能性がある。粒状の補てつ椎板はそれぞれ最高99%の含水率を有しうる。

脱水ヒドロゲルの膨張係数はそのヒドロゲルの平衡含水率（EWC）に依存するであろう。それは38% EWCのヒドロゲルに関する1.19から80% EWCのヒドロゲルに関する1.73まで変化する可能性がある。大部分の有機ポリマーの密度は1に近いので、90% EWCのヒドロゲルに關しては脱水状態の補てつ椎板の容量は水和されたものの約10%にすぎない。99% EWCのヒドロゲルに關しては、脱水ヒドロゲルは水和された形態の1または2%の容量であろう。脱水または非水和ヒドロゲルに關するこの容量の変化は移植後の寸法を著しく縮小する。

椎間板内で水和されたのち、ヒドロゲル製椎板は椎板がそこから切除された空間内に拘束されるであろう。拘束力は椎間板の伸長した繊維の回復力および椎板を通した外力である。繊維輪および椎板による拘束はヒドロゲル製椎板の運動を制限し、それが空洞から膨張およびヘルニア形成するのを防止する。

バルク状補てつ椎板は2以上のヒドロゲル材料片から形成され、それぞれはそ

れらが結合された際に適して天然の椎板に一致する形状をもつものであってもよい。2個構成のバルク状補てつ椎板を用いると、脱水または非水和状態で運搬される移植が容易になる。

本発明は、半透明中にシールされた合成ヒドロゲルのビーズまたは粒子から作成された新規な補てつ椎間板椎板に関するものである。

多くのビーズ状ヒドロゲルの利点には、それらが卓越した粘弾性および形状記憶性を備えていることである。

さらに、比較的高い含水率を有するヒドロゲルは、ヒドロゲルビーズが機械的強度の高い筐に収容されているので、補てつ椎板として使用しうる。従ってビーズ状ヒドロゲルについての圧迫またはねじり負荷の下での機械的強度および変形に対する低抵抗性に関する要求条件は、はるかに低くなる可能性がある。一般にヒドロゲルの含水率が高くなるに伴って、機械的強度および変形に対する低抵抗性は低下する。これは含水率の高いヒドロゲルの多くを1個構成または2個構成バルクヒドロゲル製補てつ椎板として用いるのを制限するであろう。成人椎間板の椎板の含水率が70-80%であることは知られているが、椎間板のフラグメントがインビトロで負荷を受けない状態において食塩液中で最高200-300%に膨張することが見出された（ヘンドリー（Hendry, N. G. C.）, *Journal of Bone and Joint Surgery*, 40B, 1958, pp. 132-144. ならびにヒルシュおよびガランテ（Hirsch, C. Galante, J.）*Acta Orthopaedica Scandinavica*, 38, 1967, pp. 148-162）。これは、負荷を受けない状態において天然の椎板の実際の含水率は90%以上であることを意味する。従って含水率90%以上のヒドロゲルを用いる方が望ましい。

他の利点には、ヒドロゲルの含水率が高くなるに伴って粘弾性も増大することである。ヒドロゲル中の水は可塑剤として作用し、これによりヒドロゲルビーズはより柔軟になり、摩擦により生じる損傷が減少する。他の利点には、用いるヒドロゲル材料が小さなビーズまたは粒子の形状である場合、ビーズ形状はエネルギーをより良く分配しうるので、このビーズまたは粒子状のヒドロゲルは薬物およ

び圧迫もしくはねじり負荷に対する耐容性において、バルクヒドロゲルより良好であることである。

ビーズ状またはバルク状のヒドロゲルですら、これを使用し、固で固った場合、ヒドロゲルは身体組織と直接接触せず、より多様なヒドロゲル、特に極めて高い含水率を有する、帯電した基を含む架橋ポリマーを選ぶことができる。普通はポリマーの架橋構造上に帯電した基を導入することにより、ポリマーの親水性の増大のためヒドロゲルの含水率を高めることができる。たとえばフェルマシアから得られるセファデックス (Sephadex、登録商標) ビーズはデキストランをエピクロロヒドリンで架橋することにより製造される。中性ビーズ (G-タイプ) の親水性はデキストランポリマー上の多数のヒドロキシル基により付与される。これらG-タイプのセファデックスはそれらの架橋密度が異なり、従ってそれらの膨脹能が異なる。帯電した基をこの架橋ポリマーの架橋構造内へ導入することによって、たとえばカルギキシル基をG-50ビーズに結合させる (その際これは架橋後にフェルマシアによりCM-C-50と命名されている) のに伴って、膨脹能はセファデックスG-50乾燥ビーズに関する約8 ml/gから乾燥ビーズに関する40 ml/gに増大する。しかしヒドロゲルに結合したこれらの帯電基の表面電荷は、ヒドロゲルと生細胞または蛋白質との相互作用をも高める。ヒドロゲルへの特定の細胞の付着または特定の蛋白質の吸収は、ヒドロゲルの機械的特性を変化させ、悪意の場合にはヒドロゲルポリマーを分解する可能性がある。これらの望ましくない相互作用は、バルク状または粒状のヒドロゲルと生細胞または蛋白質との相互作用を遮断する膜の使用により避けられる。

膜のカバーがある場合、充填材として用いる親水性ポリマーは、架橋したビーズまたは顆粒および非架橋ポリマーの双方につき、両性 (アニオンおよびカチオンモノマー) またはアニオン性もしくはカチオン性、または非イオン性もしくは両性イオンのいずれであってもよい。架橋ポリマーについては数種の有効な形態がある。ヒドロゲルポリマーは共有結合、結晶ドメイン、イオン橋、または親水性もしくは親水性会合により架橋しうる。ビーズまたは顆粒に関する架橋ポリマーの例は、ポリ (アクリルアミド)、ポリ (N-ビニル-2-ピロリドン)、ポ

リアクリレート、ポリ (ビニルアルコール)、ポリ (エチレンオキシド) および架橋多量体である。高吸収性材料、たとえばカルギキシルセルロースナトリウムおよびポリ (アクリル酸) も使用しうる。高吸収性材料は、それらの優れた吸水能のため、おむつおよび女性用衛生用品に広く用いられている。

補てつ椎間板に用いられる大部分のヒドロゲルビーズまたは顆粒が70%以上の含水率を有するので、それらの引張り強さは極めて高いわけではないが、それらは著しく柔軟性かつ圧縮性である。この柔軟性および圧縮性は、圧縮力および剪断力の下で粒子がより小片に破壊されないことを保証するであろう。

本発明の椎間板に用いられるヒドロゲルビーズは、他の多くのヒドロゲルと同様に、ヒドロゲルの特性を変化させることなく脱水し、次いで再び水和することができる。ヒドロゲルが脱水されるとその容量は減少し、これにより繊維輪の小さな窓を通して、または恐らく経皮的にすら、補てつ椎板を移植することが可能となる。

粒状充填材が液体に浸漬されると、それはなお個々の粒子を維持した状態で自然に大量の水を吸収しうる。乾燥ポリマーが吸水し始めた時点でその材料の容量も著しく増大するであろう。拘束されない条件下で、ポリマーの膨脹は平衡に達するであろう。椎間板内の空間より大きいヒドロゲルの平衡容量を得る方が好ましいと思われる。この場合、移植片の膨脹は膨脹圧が外圧とバランスをとった状態で停止し、従って外圧が低下するか、または除かれた場合はヒドロゲルがより多量の水を吸収する駆動力が常にあるであろう。これは、常に繊維輪および椎板によって拘束されている天然の椎板に極めて類似する状況である。

移植片の容量は極めて小さいので、粒状ヒドロゲル充填材を収容した半透膜が乾燥状態である場合、それを折り曲げ、開放手術において、または変性した椎板を抽出したのちに経皮的に、繊維輪上の極めて小さい窓を通して移植することができる。本発明においては比較的高い含水率のヒドロゲルを用いることができるので、乾燥ポリマーを収容した移植片の容量は乾燥バルク状のヒドロゲル製補てつ椎間板のものより小さいであろう。いずれの補てつ椎間板を移植した場合も、それらは液体から急速に吸水し、膨脹するであろう。寸法の増大は移植片が繊維

輪の壁を通して押し出されるのを防止するであろう。膨脹した移植片は膜の柔軟性のため椎間板縫合の空間に一致するであろう。最終的にはデバイスの膨脹圧は、繊維輪および椎骨椎板による外的な拘束圧とバランスがとれるであろう。患者が重いものを持ち上げると、またはある角度で曲がった場合、確立していた平衡が乱され、すなわち外圧が膨脹圧より大きくなる。この応力不均衡が半透膜を通して液体を押し出させる。液体が押し出されるに伴って、膨脹圧が増大して新たなバランスに達する。同様に負荷が解除されると、移植片はより多量の液体を吸収し、椎間板空間が回復するであろう。

これらおよび他の本発明の目的は、ヒドロゲル材料からなる補てつ椎間板縫合を含めた本発明の好ましい形態に示される。バルク状の補てつ椎間板縫合は、膨脹した状態で置して正位の椎間板切除位置に置して抽出された天然の椎板に一致する形状および寸法を有し、かつ少なくとも30%、好ましくは70-99%の含水率を有し、その平衡含水率にまで水和された場合に少なくとも4メガニュートン/m² (MN/m²) またはそれ以上の圧縮強度を有する。好ましいバルク縫合は完全に水和された状態で70-85%の含水率を有しうるが、それは最高90%の含水率を有しうる。

椎間板内において水和されたのち、バルク状の補てつ縫合は縫合を抽出した空間内に強く拘束されるであろう。この拘束力は、伸長した繊維輪の繊維の回復力および縫合を通した外力である。繊維輪および椎板による拘束はヒドロゲル縫合の運動を制限し、それが空間から膨脹およびヘルニア形成するのを防止する。

バルク状補てつ縫合は2以上のヒドロゲル材料片から形成され、それぞれはそれらが組合わさった際に置して天然の縫合に一致する形状をもつものであってもよい。2個構成のバルク状補てつ縫合を用いると、脱水または非水和状態で実装される移植が容易になる。

本発明の膜カバーを備えた粒状ヒドロゲルで作成された補てつ縫合は、椎間板内で水和された際に含水率30-99%、好ましくは75-95%を有する。カバーの容量はヒドロゲルが水和するに伴って膨脹し、椎間板内の空間を充填し、この場合も形状は置して天然の縫合に一致するであろう。

これらおよび他の本発明の目的は、本発明の幾つかの形態を示した添付の図面に開する以下の説明から明らかになるであろう。図面は説明のために用いるものであって、本発明の限定と解すべきでない。

図面の簡単な説明

図面において数種の図を通して同様な文字は同様な構成要素を表す。

図1は、縫合を露出させた1個の椎間板の専尺投影図である；

図2は、脱水状態で示される本発明の補てつ縫合を含む椎間板の、一部が断面状の立面図である；

図3は、図2の椎間板であって、水和状態の本発明の補てつ縫合を示す；

図4-6は、椎間内に移植された水和状態の本発明の2個構成補てつ縫合の3形態を示す；

図7は、膜カバーを備えた補てつ縫合の平面図である；

図8は、図7の縫11-11に付した補てつ縫合の断面図であり、多数のヒドロゲルビーズを収容した図7のカバーを示す；

図9は、ヘルニアを形成した椎間板の断面図である；

図10は、縫合を抽出したのち、図9に示した椎間板の平面図である；

図11は、膜カバーを備えた本発明の補てつ縫合がそこに移植された状態の、図10に示した椎間板の平面図である；

図12は、膜カバーを備えた本発明の補てつ縫合が水和されたのちの、図11の椎間板の平面図である；

図13は、図12の椎間板の専尺投影図である；

図14は、図13に示した補てつ縫合の部分断面図である；

図15は、水和される前の図14の補てつ縫合を示す。

好ましい形態の説明

図1-6を参照すると、好ましい形態において一般に10として表される本発明の補てつ縫合は、水和された状態で天然の縫合の一般的形状に一致する付形される。この縫合は椎間14の椎間板12内に移植され、天然の繊維輪16で囲まれる。椎骨椎板20および22が縫合10の上面および下面をそれぞれ覆う。

図様10の好ましい材料はヒドロゲル材料、好ましくは高度に加水分解されたポリビニルアルコール(PVA)である。加水分解の程度は目的とする好ましい最終含水率、すなわち約70-85%に応じて95-100%であってよい。一般に最終ヒドロゲル含水率は初期PVAの加水分解率が低下するのに伴って増大する。

製造例

市販のPVA粉末からPVAバルクヒドロゲルを調製するための一般法は米国特許第4,663,358号明細書に示されており、その教示をここに参考として引用する。一般に10-25%のPVA粉末を、溶剤、たとえば水、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールまたはそれらの混合物と混合する。次いで均質なゲルが得られるまでこのスラリーを加熱する。次いで、補てつ器の形状および寸法を与える金属またはプラスチック製の型にゲルを注入する。結晶化のためにゲルを10℃以下に数時間冷却したのち、付形されたPVAゲルを有機溶剤が水で交換されるまで、水に浸漬する。この水和されたPVAゲルを次いで移植のために脱水する。こうして調製されたPVAヒドロゲルは、60-90%の含水率および4MNm⁻²以上の圧縮強度を有する。ビーズ状ヒドロゲルについては、ビーズは5-25%のPVA粉末から上記と同じ方法で調製される。

好ましい補てつ椎間板にはPVAが用いられるが、他のヒドロゲル、たとえば軽度に加温した2-ヒドロキシエチルメタクリレート(PHEMA)またはN-ビニルモノマー(たとえばN-ビニル-2-ピロリドン(N-V-P))、ヒドロキシアルキルメタクリレートエステル(たとえば2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA))、アルキルメタクリレート(たとえばメチルメタクリレート(MMA))、エチレン性不飽和酸(たとえばメタクリル酸(MA))、およびエチレン性不飽和塩(たとえばN,N-ジエチルアミノエチルメタクリレート(DEAEMA))などのモノマーの組み合わせから製造されたコポリマーおよびターポリマーも使用しうる。

HYPAN(登録商標)(ヒドロゲルポリアクリロニトリル)はヒドロゲル材料として使用しうる他の種類のヒドロゲルである。このヒドロゲルは図様ヒドロ

ゲルと異なり、ヒドロゲルに良好な機械的特性を付与する硬質の結晶性ニトリルブロック、およびヒドロゲルに良好な水結合能を付与する軟質の非晶性親水性ブロックを含む多ブロックコポリマー(MBC)構造を有する。異なる含水率および異なる機械的特性のHYPANとヒドロゲルの製法が米国特許第4,337,327, 4,370,451, 4,331,783, 4,369,294, 4,420,589, 4,379,874および4,631,188号明細書に示されている。この材料のデバイスは無可塑性樹脂として溶融圧縮成形されるか、または射出成形される。

一般に、ソフトコンタクトレンズに使用しうるヒドロゲルは、そのヒドロゲルが少なくとも4MNm⁻²の圧縮強度を示す限りいずれも使用しうる。これらの材料は大部分がコンタクトレンズ用としてFDA承認されている。もちろん、コンタクトレンズと異なり不透明な材料も許容されるので、他の多数のヒドロゲル組成物を使用しうる。これらのポリマーおよびコポリマーの製造技術は多数の米国特許明細書に示されている。これらのヒドロゲルの含水率は、ポリマコン(ポリHEMA)についての38%からリドフィルコンB(N-V-PとMMAのコポリマー)についての79%に及ぶ。

これらのヒドロゲルから製造される補てつ器は、注型または旋盤切削により作成しうる。注型成形の場合、開始剤を含む液状モノマー混合物を予め定められた形状および寸法の型に注入する。次いでそれを型内で硬化させる。旋盤切削の場合、ポリマーを同様な方法で補てつ器より大きいブロックまたはロッドの形で製造する。次いでこのポリマーを器の形状および寸法に切削する。両方の場合とも、型の設計または補てつ器の切削に際しては、水和した時点でのポリマーの膨張によるヒドロゲルの膨張係数を考慮しなければならない。

塑性した椎間板の機能を回復させるために必要に応じて、種々の形状の補てつ器10を設計することができる。好ましい形態においては、補てつ器は天然の器の形状および寸法に近似し、図1に示すように食(eclipse)に類似する。水和された補てつ器の正確な寸法は異なる個体につき変更することができる。成人器の一般的寸法は半短軸(semi-minor axis)に

おいて2cm、半長軸(semi-major axis)において4cm、厚さ1.2cmである。

図4-6に示した別形態においては、補てつ器は合わせて天然の器の形状を有する半分2個を備えている。器のデザインの2個構成移植片を用いることができる。これらのうち最初のものは器を縦方向に分割することにより作成される(図4)。他は器を横方向に分割することにより作成される(図5)。他のデザインは側方2半分に分割するものである(図6)。2個構成デザインの主な利点は、切開面をさらに縮小することができ、かつ手術に際して移植片の取り扱いがより容易なことである。

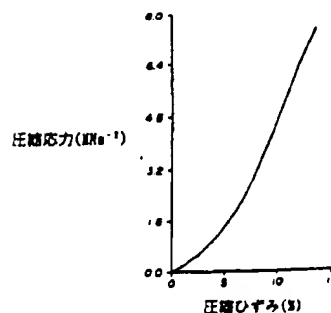
移植片の表面は平滑であるか、または椎間板空洞内での補てつ物の安定性を高めるために横方向の溝を備えていてもよい(図示されていない)。移植片の表面はわずかに凹形であるので、移植体内へよりよく嵌めるために、1個構成補てつ物の表面はわずかに凸形であってもよい。

本発明の付形されたヒドロゲルは天然の器よりはるかに高い構造一体性を有する(付形されたゲル-対-ルースゲル)。これは、天然器のルースゲルと異なり、付形されたゲルはポリマーマトリックスが器または強固な水素結合を含むため形状記憶性を有するからである。しかし変形を拘束するための境界がなければ、それは高い圧迫負荷の下でなお著しい側方膨張性を有するであろう。本発明の採用は椎間板繊維輪および繊維の抽出を伴わないので、ヒドロゲル器の側方膨張は伸長した繊維の回復力によって制限されるであろう。同様にヒドロゲル器はその卓越した構造一体性のため、以前にヘルニア形成した領域または変性した器を抽出するために形成された切開部を通してヘルニアまたは膨張を形成することはないであろう。

上記に従って10-25%のPVA粉末から調製された含水率74%のPVAヒドロゲルの応力-対-ひずみ曲線を下記のチャート1に提示する。器を内包する拘束された環境を模倣するために、直径1.0"(2.54cm)、高さ0.8"(2.03cm)のPVAヒドロゲル椎間板を、2番の硬質金属スリーブをそれぞれの側に備え、中央に壁厚1/8"(0.32cm)の軟質タイゴン(T

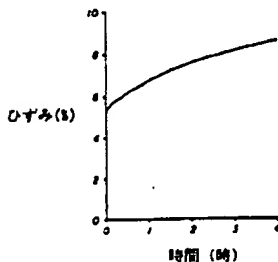
ygon)チューブを含む結合された3個構成試験用器に拘束した。これら3個はすべて内径1"(2.54cm)を有する。次いでPVAヒドロゲルを試験用器のそれぞれの末端に挿入された直径1"(2.54cm)の中実シリンドラ2個の間で圧迫し、そしてインストロン(Inston(登録商標))試験機内で圧迫し、応力-対-ひずみ曲線を記録した。試験応力範囲下でのこの設定により、ヒドロゲルは側方に約1-2mm膨張しうる。これは先にヒドロゲル版試験において報告された側方膨張に近似する(ロイバー(Reuber, M.)ら, Journal of Biomechanical Engineering, vol. 104, 1982, p. 187)。この場合も本発明の補てつ器の方向性膨張の程度は、なお繊維輪の回復力に大幅に依存するであろう。このPVAヒドロゲルの応力-対-ひずみ曲線は、PVAヒドロゲルが椎間板と同様またはそれより優れた耐負荷性を提供することを証明した。最高4000Nの圧縮負荷がヒドロゲルに及ぼされ、これはヒドロゲルが種々の空荷の身体によって普通に生じるものより高い負荷に耐えるのに十分なほど強靱であることを示す。

チャート1



天然の髄核も本来ヒドロゲルであるので、移植されたヒドロゲル製の人工髄核は置入された髄核の生物力学的機能のすべてを容易に回復させることができる。先行技術による補てつ椎間板と異なり、本発明のヒドロゲル製髄核は補てつヒドロゲルの水結合能のため、椎間板の粘弾性挙動を回復するであろう。下記のチャート2は含水率74%の同じPVAヒドロゲルのクリープ挙動を提示する。このヒドロゲルは上記でチャート1の試験に記録したのと同じデバイスにおいて試験された。このヒドロゲルのクリープ曲線は他において報告されたヒト椎間板において得たクリープ曲線と極めて類似する(アダムおよびハットン (Adam, M. A., Hutton, W. C.), The Biology of the Intervertebral Disc, Vol. II, 1988, p. 64)。初期の、ほとんど瞬間的な椎間板変形は主として髄核のコラーゲン凝集構造の転位により生じる。

チャート2



この場合の初期変形は、主としてタイゴンチューブの伸張に起因するものである。負荷が継続すると、髄核内の流体が押し出されるので椎間板は大幅に変形またはクリープし続ける。これは、一定の負荷が付与された場合の初期含水率に対

図7-15を参照すると、本発明のさらに他の形態の補てつ髄核が示される。一般に90として表されるこの形態の補てつ髄核は、水和された際に天然の髄核の一般的形状に一致する形状にされる。この場合も髄核は脊椎14の椎間板12内に移植され、天然の髄核16により囲まれる。椎間板20および22が髄核90の上面および下面をそれぞれ覆う。髄核90の好ましい材料はビーズ状または粒状のヒドロゲル材料100、好ましくは高度に加水分解されたPVAである。ヒドロゲルビーズ100は図102により囲まれ、これは腫脹された形態のナイロンもしくはダクロンから作成するか、または目的とする多孔度を与える下記の各種材料から作成することができる。

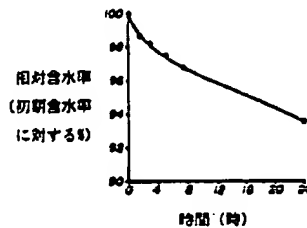
補てつ髄核90の使用に際しては、図9に示すようにヘルニアを形成した椎間板の天然の髄核を開口104を経て抽出する。次いで補てつ髄核90をその脱水状態で、図12に示すように開口104を通して挿入する。次いで図11は、天然の髄核を取り去った空間を充填するのに十分な程度に水和された髄核90を示す。髄核は髄核にその機械的強度を付与するので、ヒドロゲル材料が開口104を通して漏出する可能性は無い。図13-15も椎間板内に移植された髄核90を示す。

補てつ髄核10または90の移植は、椎弓切除術、たとえば椎間板切除術もしくは髄核椎間板切除術、経皮椎間板切除術または化学髄核溶解法 (chemonucleolysis) と組み合わせて実施することができる。本発明のヒドロゲル製補てつ髄核の特性は髄核物質のものと類似するので、ヘルニア形成髄核をヒドロゲル製補てつ髄核で一部または全部交換することができる。その寸法が小さいため、脱水ヒドロゲル椎間板の移植のために従来からの接近法を採用しよう。これにより手術の困難さおよび危険性が著しく少なくなる。

含水率80%のヒドロゲル髄核の容量は、脱水状態では約80%減少する(その元の容量の20%になる)。従って外科医は、たとえば米国特許第4,772,287号明細書に記載されるデバイスにより要求されるように、損傷を受けた椎間板に隣接する脊椎を引き離す必要がない。脱水状態の補てつ髄核の高さは挿入された時点では椎間板の空間より小さい。さらに脱水状態の補てつ髄核の剛性は、

する水の割合時間に対してプロットしたチャート3に示される。前記のようにこの粘弾性は、機械的負荷に耐え、かつ椎間板への流体の流入および排出を維持するのに重要である。

チャート3



外科医が手術に際して補てつ髄核を操作するのを助ける。本発明のヒドロゲル製髄核は、体内で椎体間の空間を維持するのに十分な予め定められた高さになるまで、徐々に膨張する。膨張過程は普通は補てつ髄核の寸法およびヒドロゲルの種類に応じて数時間ないし2日間を要する。

図7-15に示すビーズ状ヒドロゲルを用いた別形態の本発明の補てつ髄核は、椎間板内でヒドロゲルビーズによって膨張するのに伴って天然の髄核と同様な形状をとり、強度が高く、ただし柔軟なポリマー製の外面カバー102を用いる。この膜は所望によりバルク状ヒドロゲルを覆うために用いることもできる。用いられる膜は柔軟であるので、膨張した膜の形状は椎間板内の空間と正確に同じである必要はない。膨張した膜のカバー102の容積が空間よりわずかに大きく、かつ外殻の形状が空間のものと等しく異なる限り、補てつ髄核の最終的な形状および大きさは椎間板切除術により形成された空間の大きさおよび形状と一致するであろう。補てつ髄核における膜型外殻の機能は、補てつ髄核に機械的強度および大きな形状を付与すること、ならびに目的外の物質が補てつ髄核内へ通過するのを遮断することである。膨張するヒドロゲルが膜に及ぼす過度の引張り力を避けるために、常に膜型外殻の容積を椎間板内の空間よりわずかに大きくしておく方が望ましい。これにより膜は髄核および椎板により支持されるであろう。

この目的に用いられる膜は、超高分子量ポリエチレン、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、ナイロンおよびポリスルホンを含めた、多数の市販材料から選ぶことができる。膜型外殻の構造は、その膜が付与される圧力に耐えるのに十分なほど強靱である限り、腫脹もしくは膨張または縮退のいずれによるものであってもよい。

図102の多孔度は膜の組織のサイズおよび線密度により制御することができ、これは膜の製造に用いる技術に応じて異なる。単層膜は、その単層膜の多孔度がこの目的に十分なほど小さい場合、使用しうる。より小さい多孔度が要求される場合、2層または多層膜を使用しうる。一般的な2層膜の場合、主に膜の機械的強度を高めるためのバックイングとしての多孔度の大きい高力ポリマー層、お

よびこのバックング層に結合した、これより若干弱いが必要な多孔度を有する層がある。弱い層の層が良好な耐摩耗性を備えていない場合、必要な多孔度を有する弱い層を同一または異なる材料の2枚の強固なバックング層の間に挟んだ多層膜を用いることができる。

膜の多孔度は最小のピーズまたは粒子より有意に小さく、好ましくは3倍小さくなければならない。充填材（ピーズまたは顆粒）が膜から押し出されるのは好ましくないで、この必要条件の理由は明らかである。市販の大部分のヒドロゲルピーズまたは顆粒につき、管通は粒度が列記されており、十分に制御されている。たとえばファルマシアから得られるセファデックス（登録商標）ピーズの粒度は40-120 μm と記載されている。この場合、10 μm 以下の膜ポアサイズを用いることが安全である（用いるヒドロゲルがある種のヒト細胞と不適合な反応を行うか、またはそれにより拒絶される場合、膜の多孔度は人体内の最小細胞より小さいことも好ましい。人体内の比較的小さい細胞は直径約7 μm の赤血球である。この要求条件を満たすためには、膜は7 μm 以下、好ましくは1 μm 以下のポアサイズをもたなければならない）。

さらに、ある種の充填材とヒドロゲル粒状材料は、体内の特定の酵素により分解されるであろう。酵素分解を防止するためには、酵素の大きさより小さい膜多孔度をもつことが好ましい。大部分の酵素物質について分子量は15,000ダルトン以上であり、これらは酵素の形状に応じて約25 \AA の大きさをもつ。従って膜外通過膜が必要となる。この膜の多孔度は15,000ダルトン以下の分子量カットオフ（molecular weight cut-off, MWCO）をもつべきである（記載された膜においてこの水準の多孔度を達成することは不可能となる）。この膜の製造に用いられる材料はセルロース、セルロースエステル、セルロースエステルおよび阻性セルロースの混合物、ならびにそれらの誘導体であってよい。この種の膜はスペクトラム・メディカル・インダストリーズから購入しうる。これらの膜外通過の機械的強度は記載された材料のものほど強固ではないので、補てつ留膜用としては膜外通過膜をカバーの内側の層とするか、または2枚の強固なポリマー層の間に挟んだ、2層または多層の記載された外側

カバーが必要である。

膜外通過膜を用いる場合、充填材は組織していない親水性高分子量ポリマー、たとえば多糖類であってもよい。充填材の分子量は膜の分子量カットオフより大きくなければならない。膜外通過膜を用いない場合、米国特許第4,904,260号明細書（レイら）のように溶液中の分子は滲出し、または酵素物質により分解されるであろう。

2層膜の1例はゲルマン・サイエンシズ（M I）から入手される。種々のポアサイズ（0.1-10 μm ）を有する疎水性および親水性の膜が共に入手される。一般に疎水性膜、たとえばバーサペル（Versapel、登録商標）を阻滯剤で被覆することにより親水性となすことができる（その場合、バーサペル（Versapor、登録商標）として市販される）。この膜はバックング用の不飽和ポリマー（ナイロンまたはポリエステル）を各種の被覆された微孔質ポリマーフィルム（ウレタン/フルオロポリマー、アクリル系コポリマーまたはポリスルホン）と共に用いて、UV/エービービー重合法により製造される。次表はこれらの膜のデータをまとめたものである。

商標/ 登録商標名	高力 バックング ポリマー	微孔質 ポリマー	親水性 疎水性	入手 ポアサイズ
リペル (Repel、商標)	ポリエステル	ウレタン/ フルオロポリマー	疎水性	0.1-0.2 μm
バーサペル (登録商標)	ナイロン	アクリル系 コポリマー	疎水性	0.2-10 μm
バーサペル (登録商標)	ナイロン	アクリル系 コポリマー	親水性	0.2-10 μm
サーマペル (Therapor、 商標)	ポリエステル	ポリスルホン	親水性	0.45-0.8 3 μm

意に変化することはないであろう。

前記のように、ヒドロゲルはそれらの薬物放出性が制御可能であるため、ドラッグデリバリーにも用いられている。種々の置換基、たとえば種々の成長因子、長鎖脂肪酸および抗炎症薬を補てつ留膜に付着させ、移植後に制御可能な速度で放出させることができる。

本発明の教例につき述べたが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく多様な変更および修正をなしうることは明らかである。

これらの膜は化学的に不活性であり、かつ生物学的に安全であることが証明された。膜はオートクレーブ、ガンマ線またはエチレンオキシド法により殺菌しうる。それらは熱、高周波および超音波滅菌法にも適合する。

膨張した状態での膜カプセルの寸法は、捲開板切断により形成された捲開板内の空洞の大きさと同じであるか、またはそれよりわずかに大きくなければならない。捲開板内の空洞の大きさは捲開板の大きさ、変性の程度、および捲開板のレベルに依存する。一般にそれは2-7 cm^2 である。

生物適合性を増大させ、膜と周囲組織の間の摩擦を減少させるために、これらの特色を増強しうる材料で膜を被覆することができる。この被覆材料の例はヒアルロン酸（HA）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリエチレングリコールおよびポリウレタンであり、これらはすべて生物適合性かつ低弾性である。

外側カバー表面の摩擦を減少させ、生物適合性を増強させるために被覆法を採用することができ、これにはグラフト重合、プラズマ重合、化学重合および写真平版法が含まれる。さらに表面全体が透過性である必要はない。それは内包型デバイスであるので、補てつ留膜をシールする前に乾燥ピーズまたは粒子状の充填材をデバイスに導入するための開口がなければならない。布カバーの開口をシールする方法は周知であり、これには加熱、高周波および超音波、またはこれらの方法と接着剤の併用が含まれる。

移植前に、乾燥ヒドロゲルピーズを内包する補てつ留膜をシールすることができる。別法は、チューブに接続した空の膜製外側カバーをヒドロゲル充填材間でカプセルに挿入することである。挿入後に、チューブを通して乾燥ヒドロゲルピーズまたは半乾燥ヒドロゲルピーズを膜内へ注入する。次いでチューブの末端を単に加熱法によりシールし、そして空洞に挿入する。この場合も膜カバーに接続したチューブとしては不透過性材料を使用しうる。

大部分の体液がそこを通して捲開板に拡散により導入および排出する天然の膜の透過性は10⁻¹¹ m² N⁻¹ s e c⁻¹のオーダーであると報告されている。この数値は大部分の膜の透過性より小さい。従って、留膜が本発明の補てつ留膜片で置換されるのに伴って天然のクリープ速度および他の天然の生物力学的特性が有

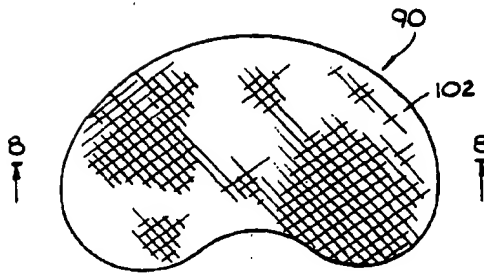
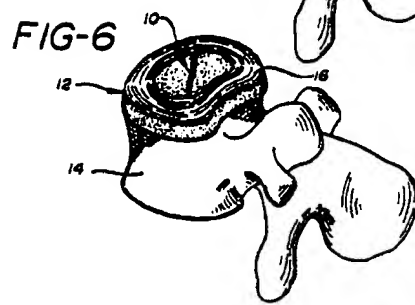
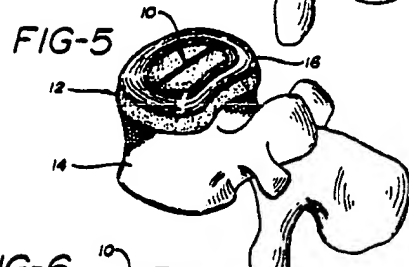
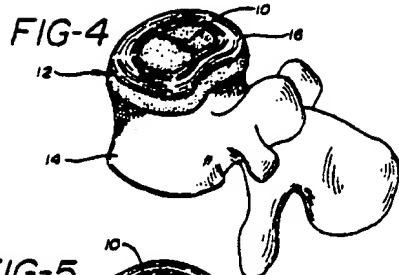
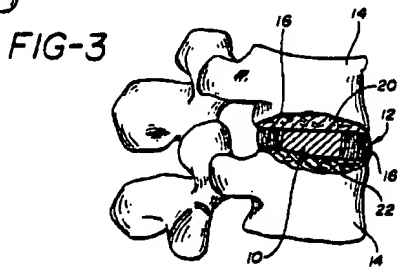
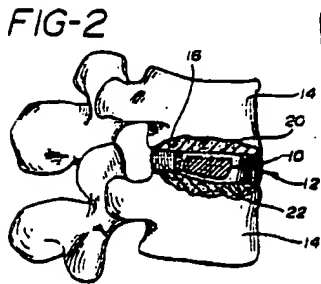
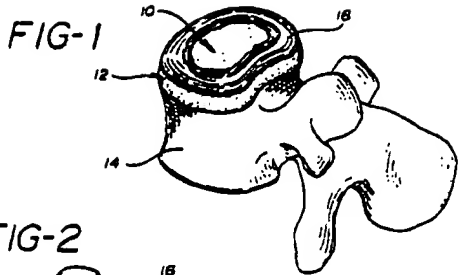


Fig. 7.

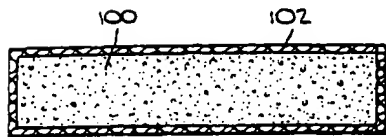


Fig. 8.

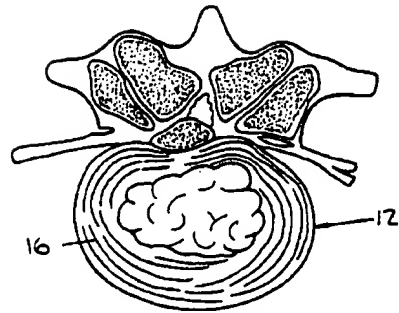


Fig. 9.

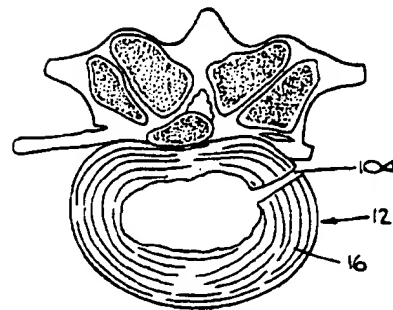


Fig. 10.

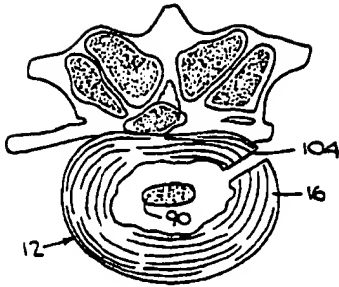


Fig. 11.

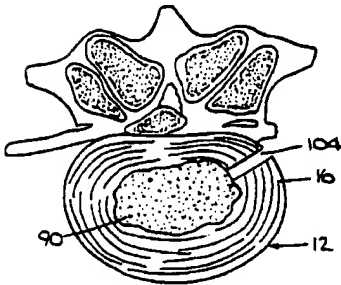


Fig. 12.

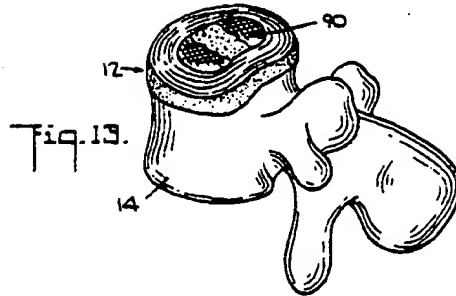


Fig. 13.

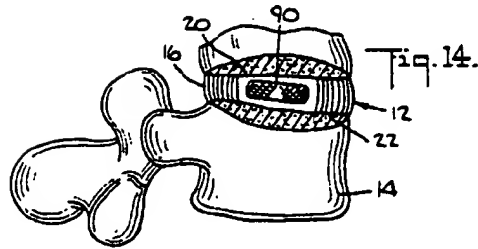


Fig. 14.

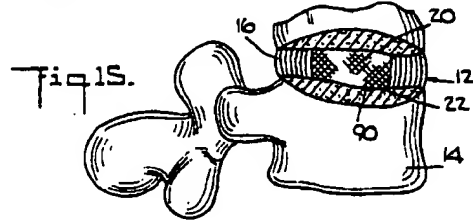


Fig. 15.

要約書

椎間板の補てつ装置がヒドロゲル材料から作成される。ヒドロゲル製補てつ装置は、天然の椎間板に一致する形状を有する。ヒドロゲルは含水率少なくとも30%および圧縮強度4MN/m²以上を有する。ヒドロゲル材料が脱水された際、それは水和されたヒドロゲル装置の場合の半以下の寸法をもつ。補てつ装置は組み合わせた際に、天然の椎間板に一致する形状を有する2片以上のヒドロゲル材料から形成することもできる。

損傷または変性を受けた椎間板組織を抽出したのちの椎間板空間内に移植するための補てつ装置は、含水率少なくとも30%の多数のヒドロゲルビーズから作成することもできる。これらのビーズは半透膜で覆われる。この膜はビーズを内部に保持するためにビーズの大きさより小さい多孔度を有し、ただし液体は補てつ装置に流入および流出しうる。

国際調査報告

PCT/US 91/08560

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. 5 A61F2/44		
2. FIELD SEARCHED		
Classification System		
Int. Cl. 5 A61F		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of Document, if with indication, where appropriate, of the relevant paragraph(s)	Reference to Claim(s)
A	FR, A, 2 539 823 (GARCIA) 8 June 1990 cited in the application see abstract; figure 1	1, 26, 27, 36
A	EP, A, 0 356 112 (CLEMON) 28 February 1990 see page 3, line 48 - line 65; figures 1-3	1, 26, 27, 36
* Special categories of cited documents: (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000) (1001) (1002) (1003) (1004) (1005) (1006) (1007) (1008) (1009) (1010) (1011) (1012) (1013) (1014) (1015) (1016) (1017) (1018) (1019) (1020) (1021) (1022) (1023) (1024) (1025) (1026) (1027) (1028) (1029) (1030) (1031) (1032) (1033) (1034) (1035) (1036) (1037) (1038) (1039) (1040) (1041) (1042) (1043) (1044) (1045) (1046) (1047) (1048) (1049) (1050) (1051) (1052) (1053) (1054) (1055) (1056) (1057) (1058) (1059) (1060) (1061) (1062) (1063) (1064) (1065) (1066) (1067) (1068) (1069) (1070) (1071) (1072) (1073) (1074) (1075) (1076) (1077) (1078) (1079) (1080) (1081) (1082) (1083) (1084) (1085) (1086) (1087) (1088) (1089) (1090) (1091) (1092) (1093) (1094) (1095) (1096) (1097) (1098) (1099) (1100) (1101) (1102) (1103) (1104) (1105) (1106) (1107) (1108) (1109) (1110) (1111) (1112) (1113) (1114) (1115) (1116) (1117) (1118) (1119) (1120) (1121) (1122) (1123) (1124) (1125) (1126) (1127) (1128) (1129) (1130) (1131) (1132) (1133) (1134) (1135) (1136) (1137) (1138) (1139) (1140) (1141) (1142) (1143) (1144) (1145) (1146) (1147) (1148) (1149) (1150) (1151) (1152) (1153) (1154) (1155) (1156) (1157) (1158) (1159) (1160) (1161) (1162) (1163) (1164) (1165) (1166) (1167) (1168) (1169) (1170) (1171) (1172) (1173) (1174) (1175) (1176) (1177) (1178) (1179) (1180) (1181) (1182) (1183) (1184) (1185) (1186) (1187) (1188) (1189) (1190) (1191) (1192) (1193) (1194) (1195) (1196) (1197) (1198) (1199) (1200) (1201) (1202) (1203) (1204) (1205) (1206) (1207) (1208) (1209) (1210) (1211) (1212) (1213) (1214) (1215) (1216) (1217) (1218) (1219) (1220) (1221) (1222) (1223) (1224) (1225) (1226) (1227) (1228) (1229) (1230) (1231) (1232) (1233) (1234) (1235) (1236) (1237) (1238) (1239) (1240) (1241) (1242) (1243) (1244) (1245) (1246) (1247) (1248) (1249) (1250) (1251) (1252) (1253) (1254) (1255) (1256) (1257) (1258) (1259) (1260) (1261) (1262) (1263) (1264) (1265) (1266) (1267) (1268) (1269) (1270) (1271) (1272) (1273) (1274) (1275) (1276) (1277) (1278) (1279) (1280) (1281) (1282) (1283) (1284) (1285) (1286) (1287) (1288) (1289) (1290) (1291) (1292) (1293) (1294) (1295) (1296) (1297) (1298) (1299) (1300) (1301) (1302) (1303) (1304) (1305) (1306) (1307) (1308) (1309) (1310) (1311) (1312) (1313) (1314) (1315) (1316) (1317) (1318) (1319) (1320) (1321) (1322) (1323) (1324) (1325) (1326) (1327) (1328) (1329) (1330) (1331) (1332) (1333) (1334) (1335) (1336) (1337) (1338) (1339) (1340) (1341) (1342) (1343) (1344) (1345) (1346) (1347) (1348) (1349) (1350) (1351) (1352) (1353) (1354) (1355) (1356) (1357) (1358) (1359) (1360) (1361) (1362) (1363) (1364) (1365) (1366) (1367) (1368) (1369) (1370) (1371) (1372) (1373) (1374) (1375) (1376) (1377) (1378) (1379) (1380) (1381) (1382) (1383) (1384) (1385) (1386) (1387) (1388) (1389) (1390) (1391) (1392) (1393) (1394) (1395) (1396) (1397) (1398) (1399) (1400) (1401) (1402) (1403) (1404) (1405) (1406) (1407) (1408) (1409) (1410) (1411) (1412) (1413) (1414) (1415) (1416) (1417) (1418) (1419) (1420) (1421) (1422) (1423) (1424) (1425) (1426) (1427) (1428) (1429) (1430) (1431) (1432) (1433) (1434) (1435) (1436) (1437) (1438) (1439) (1440) (1441) (1442) (1443) (1444) (1445) (1446) (1447) (1448) (1449) (1450) (1451) (1452) (1453) (1454) (1455) (1456) (1457) (1458) (1459) (1460) (1461) (1462) (1463) (1464) (1465) (1466) (1467) (1468) (1469) (1470) (1471) (1472) (1473) (1474) (1475) (1476) (1477) (1478) (1479) (1480) (1481) (1482) (1483) (1484) (1485) (1486) (1487) (1488) (1489) (1490) (1491) (1492) (1493) (1494) (1495) (1496) (1497) (1498) (1499) (1500) (1501) (1502) (1503) (1504) (1505) (1506) (1507) (1508) (1509) (1510) (1511) (1512) (1513) (1514) (1515) (1516) (1517) (1518) (1519) (1520) (1521) (1522) (1523) (1524) (1525) (1526) (1527) (1528) (1529) (1530) (1531) (1532) (1533) (1534) (1535) (1536) (1537) (1538) (1539) (1540) (1541) (1542) (1543) (1544) (1545) (1546) (1547) (1548) (1549) (1550) (1551) (1552) (1553) (1554) (1555) (1556) (1557) (1558) (1559) (1560) (1561) (1562) (1563) (1564) (1565) (1566) (1567) (1568) (1569) (1570) (1571) (1572) (1573) (1574) (1575) (1576) (1577) (1578) (1579) (1580) (1581) (1582) (1583) (1584) (1585) (1586) (1587) (1588) (1589) (1590) (1591) (1592) (1593) (1594) (1595) (1596) (1597) (1598) (1599) (1600) (1601) (1602) (1603) (1604) (1605) (1606) (1607) (1608) (1609) (1610) (1611) (1612) (1613) (1614) (1615) (1616) (1617) (1618) (1619) (1620) (1621) (1622) (1623) (1624) (1625) (1626) (1627) (1628) (1629) (1630) (1631) (1632) (1633) (1634) (1635) (1636) (1637) (1638) (1639) (1640) (1641) (1642) (1643) (1644) (1645) (1646) (1647) (1648) (1649) (1650) (1651) (1652) (1653) (1654) (1655) (1656) (1657) (1658) (1659) (1660) (1661) (1662) (1663) (1664) (1665) (1666) (1667) (1668) (1669) (1670) (1671) (1672) (1673) (1674) (1675) (1676) (1677) (1678) (1679) (1680) (1681) (1682) (1683) (1684) (1685) (1686) (1687) (1688) (1689) (1690) (1691) (1692) (1693) (1694) (1695) (1696) (1697) (1698) (1699) (1700) (1701) (1702) (1703) (1704) (1705) (1706) (1707) (1708) (1709) (1710) (1711) (1712) (1713) (1714) (1715) (1716) (1717) (1718) (1719) (1720) (1721) (1722) (1723) (1724) (1725) (1726) (1727) (1728) (1729) (1730) (1731) (1732) (1733) (1734) (1735) (1736) (1737) (1738) (1739) (1740) (1741) (1742) (1743) (1744) (1745) (1746) (1747) (1748) (1749) (1750) (1751) (1752) (1753) (1754) (1755) (1756) (1757) (1758) (1759) (1760) (1761) (1762) (1763) (1764) (1765) (1766) (1767) (1768) (1769) (1770) (1771) (1772) (1773) (1774) (1775) (1776) (1777) (1778) (1779) (1780) (1781) (1782) (1783) (1784) (1785) (1786) (1787) (1788) (1789) (1790) (1791) (1792) (1793) (1794) (1795) (1796) (1797) (1798) (1799) (1800) (1801) (1802) (1803) (1804) (1805) (1806) (1807) (1808) (1809) (1810) (1811) (1812) (1813) (1814) (1815) (1816) (1817) (1818) (1819) (1820) (1821) (1822) (1823) (1824) (1825) (1826) (1827) (1828) (1829) (1830) (1831) (1832) (1833) (1834) (1835) (1836) (1837) (1838) (1839) (1840) (1841) (1842) (1843) (1844) (1845) (1846) (1847) (1848) (1849) (1850) (1851) (1852) (1853) (1854) (1855) (1856) (1857) (1858) (1859) (1860) (1861) (1862) (1863) (1864) (1865) (1866) (1867) (1868) (1869) (1870) (1871) (1872) (1873) (1874) (1875) (1876) (1877) (1878) (1879) (1880) (1881) (1882) (1883) (1884) (1885) (1886) (1887) (1888) (1889) (1890) (1891) (1892) (1893) (1894) (1895) (1896) (1897) (1898) (1899) (1900) (1901) (1902) (1903) (1904) (1905) (1906) (1907) (1908) (1909) (1910) (1911) (1912) (1913) (1914) (1915) (1916) (1917) (1918) (1919) (1920) (1921) (1922) (1923) (1924) (1925) (1926) (1927) (1928) (1929) (1930) (1931) (1932) (1933) (1934) (1935) (1936) (1937) (1938) (1939) (1940) (1941) (1942) (1943) (1944) (1945) (1946) (1947) (1948) (1949) (1950) (1951) (1952) (1953) (1954) (1955) (1956) (1957) (1958) (1959) (1960) (1961) (1962) (1963) (1964) (1965) (1966) (1967) (1968) (1969) (1970) (1971) (1972) (1973)		

国際特許公告

US 9103569
SA 56889

This notice that the present family consists relating to the present document also it is the international international document.
The document are so considered to the European Patent Office EPO file as
The European Patent Office it is an over state for their jurisdiction which are made given for the purpose of information. 24/04/92

Patent document date of search report	Publication date	Patent family members	Publication date
FR-A-2636623	08-06-90	None	
EP-A-0396112	28-02-90	AJ-A- 3947089 JP-A- 2221660	22-02-90 06-09-90

For more details about this notice, see Official Journal of the European Patent Office, No. 1/92

第1頁の続き

優先権主張 ⑩1991年9月9日⑩米国(US)⑩756,957

⑩発明者 ヒグハム, ボール・エイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州07456, リングウッド, ペアフ
オート・テラス 27